



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

VYNDAQEL 20 mg, capsules molles

B/2x15 capsules en blister (PVC/alu) (CIP : 218 245-9)

Laboratoire PFIZER France

Tafamidis (méglumine)

Code ATC : N07XX08

Liste I – Médicament à prescription hospitalière – Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

Date de l'AMM européenne : 16 novembre 2011

(Procédure d'enregistrement centralisée, avis du CHMP du 21 juillet 2011)

Médicament orphelin (28 août 2006)

Conditions d'octroi de l'AMM :

Il est précisé dans l'AMM que VYNDAQEL a été octroyée sous "conditions exceptionnelles". Cela signifie que suite à la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir une information complète sur ce médicament. L'Agence Européenne du Médicament a décidé d'évaluer chaque année toute nouvelle information disponible ; le RCP de ce produit sera mis à jour si nécessaire.

En France, le tafamidis a été disponible dans le cadre d'ATU nominatives depuis décembre 2009. Une ATU de cohorte a été accordée par l'Afssaps le 1^{er} août 2011 « dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour ralentir la progression de la neuropathie ».

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tafamidis (méglumine)

1.2. Originalité

Le tafamidis (VYNDAQEL) est le premier médicament indiqué dans le traitement de la polyneuropathie amyloïde à transthyrétine¹ (TTR) ou polyneuropathie amyloïde familiale à TTR (TTR-FAP). Son action est liée à l'inhibition de la dissociation des tétramères de transthyrétine en monomères, empêchant ainsi la formation des dépôts amyloïdes.

1.3. Indication

« VYNDAQEL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique. »

1.4. Posologie

« Le traitement doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients ayant une polyneuropathie amyloïde à transthyrétine.

La posologie recommandée est de 20 mg administré par voie orale en une prise journalière. VYNDAQEL doit être ajouté à la prise en charge habituelle des patients ayant une polyneuropathie amyloïde à transthyrétine (TTR-FAP). Les médecins doivent suivre leurs patients et continuer à évaluer le besoin d'autres thérapies, notamment la nécessité d'une transplantation hépatique. Comme il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation de VYNDAQEL chez les patients après transplantation hépatique, il doit être arrêté chez les patients bénéficiant d'une transplantation hépatique.

Populations/situations particulières :

Population pédiatrique

L'utilisation de Tafamidis n'est pas pertinente dans la population pédiatrique.

L'EMA a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études dans toutes les sous-classes de population pédiatrique atteinte de polyneuropathie amyloïde familiale héréditaire.

Sujets âgés

Les données chez les patients âgés sont très limitées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (≥ 65 ans).

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Tafamidis n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. La prudence est donc recommandée chez ces patients.

¹ La transthyrétine est une protéine qui assure le transport de la thyroxine plasmatique (T4) et du rétinol (vitamine A). Elle est synthétisée dans le foie, les plexus choroïdes et secondairement par la rétine et l'hypophyse. Elle est constituée de quatre monomères identiques (peptides de 127 acides aminés). Dans l'organisme, elle se présente essentiellement sous forme tétramérique.

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de VYNDAQEL chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction. VYNDAQEL n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge d'avoir des enfants n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Les données disponibles de pharmacodynamie et de toxicologie montrent que le tafamidis est excrété dans le lait. Un risque pour les nouveaux nés/nourrissons ne peut être exclu. VYNDAQEL ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Modalités d'administration :

La capsule doit être avalée entière, sans la croquer, ni la couper, et prise avec ou sans nourriture. Si des vomissements se produisent peu de temps après l'administration du médicament et que la capsule de VYNDAQEL est retrouvée, une nouvelle dose doit si possible être administrée. Si la capsule n'est pas retrouvée, aucune dose additionnelle n'est nécessaire et la prise du médicament doit se faire le lendemain normalement. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

N	Système nerveux
N07	Autres médicaments du système nerveux
N07X	Autres médicaments du système nerveux
N07XX	Autres médicaments du système nerveux
N07XX08	Tafamidis

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation du tafamidis (VYNDAQEL) dans le traitement de l'amylose à transthyrétine chez l'adulte repose sur les résultats d'une étude clinique comparative de phase II/III (étude pivot dite Fx-005²) versus placebo et sa phase d'extension ouverte non comparative (étude Fx-006). Les patients inclus avaient majoritairement une polyneuropathie symptomatique de stade 1 (98 % des patients) et étaient porteurs de la mutation V30M³.

Une seconde étude de phase II, de pharmacodynamie, non comparative, a évalué la stabilisation de la transthyrétine par tafamidis chez des patients porteurs d'une autre mutation génétique (étude Fx1A-201). En raison de l'objectif de cette étude, seules les données de tolérance seront rapportées.

Il est à noter que la réalisation d'études cliniques de puissance suffisante chez ces patients est rendue complexe du fait de la très faible prévalence de la maladie et de son hétérogénéité, associées à l'absence de critères cliniques standardisés et de scores neurologiques spécifiques validés pour évaluer l'évolution de la maladie.

3.1. Données d'efficacité

Etude pivot Fx-005

Cette étude avait pour objectifs principaux d'évaluer l'efficacité du tafamidis (VYNDAQEL) sur la progression de la maladie après 18 mois de traitement chez des patients ayant une polyneuropathie amyloïde familiale à TTR porteurs de la mutation V30M et d'étudier la survenue des effets indésirables. Les objectifs secondaires étaient l'étude de l'effet du tafamidis sur la stabilisation de la transthyrétine (pharmacodynamie) et sa pharmacocinétique.

Plan d'étude :

Etude comparative de supériorité, randomisée, double-aveugle en 2 groupes parallèles : tafamidis et placebo (randomisation 1:1).

Critères d'inclusion :

Patients âgés d'au moins 18 ans ayant un diagnostic d'amylose documenté par une biopsie, une mutation documentée V30M de la transthyrétine et une neuropathie périphérique ou autonome avec un indice de performance de Karnofsky^{4,5} au moins égal à 50.

Parmi les critères de non-inclusion :

- prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) plus de 3 à 4 fois par mois. Seuls les AINS dépourvus d'une activité sur la stabilisation du tétramère de TTR ont été autorisés au cours de l'étude
- antécédent de transplantation hépatique
- insuffisance cardiaque de classe NYHA (New York Heart Association) ≥ 3
- insuffisance rénale sévère (avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- pathologie hépatique évolutive (ALAT et/ou ASAT supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale)
- autres étiologies pouvant expliquer une neuropathie sensitivo-motrice (déficit en vitamine B12, diabète, VIH traité par des antirétroviraux, dysthyroïdie, dépendance alcoolique, maladie inflammatoire chronique)

2 Etude non publiée à la date de l'avis.

3 La mutation V30M est la mutation la plus fréquemment observée. Les neuropathies amyloïdes V30M se différencient des neuropathies non V30M par leur présentation clinique et leur réponse aux traitements.

4 Karnofsky D. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Columbia University Press, New-York 1949 :191-205.

5 L'indice de Karnofsky mesure la capacité d'une personne à exécuter des actes habituels. Il permet également d'apprécier les progrès d'un patient qui suit un essai thérapeutique. Valeur maximale 100 : pas d'anomalie détectée.

- absence de perception sensitive mesurable de la vibration au niveau des deux pieds par les tests d'évaluation « quantitative » de la sensibilité et des douleurs (QST).

Traitements à l'étude :

Tafamidis 20 mg/j en une prise quotidienne ou un placebo avec une durée de traitement prévue de 18 mois.

Critères de jugement principaux :

- Taux de répondeurs défini par une augmentation du score de déficience neuropathique des membres inférieurs (NIS-LL) de moins de 2 points entre l'inclusion et 18 mois.

Et,

- Modification de la qualité de vie entre l'inclusion et 18 mois mesurée par le test de qualité de vie de Norfolk – questionnaire de neuropathie diabétique (QOL-DN).

Parmi les critères secondaires d'efficacité :

- Réponse au traitement mesurée par le score NIS-LL à 6 et 12 mois.
- Variation du score NIS-LL et de ses sous-échelles entre l'inclusion et les mois 6, 12 et 18.
- Variation de la qualité de vie selon le score total de Norfolk entre l'inclusion et les mois 6 et 12.

L'évolution de la fonction électrophysiologique des grosses et petites fibres nerveuses⁶ et du statut nutritionnel⁷ entre le début et la fin de l'étude a aussi été évaluée.

Méthode et stratégie d'analyse des résultats :

Une différence statistiquement significative pour les deux critères principaux de jugement était requise pour démontrer la supériorité du tafamidis par rapport au placebo.

Pour établir la supériorité du tafamidis par rapport au placebo, le calcul du nombre de sujets nécessaire a été fondé sur les éléments suivants :

- comparaison entre les groupes sur le score NIS-LL : sur la base d'un taux de réponse attendu de 20% sous placebo et de 50% sous tafamidis, d'un risque bilatéral $\alpha=0,05$ et d'une puissance de 90 %, 58 patients/bras devaient être inclus.
- comparaison entre les deux groupes sur la qualité de vie selon le test de Norfolk : l'inclusion de 58 patients par bras permettait d'atteindre une puissance de 90% pour détecter une différence réelle de 0,6 ET⁸ entre les deux bras avec un risque bilatéral $\alpha=0,05$.

Le taux de perdus de vue ayant été estimé entre 5 et 10%, la taille de l'échantillon nécessaire pour cette étude était de 61 à 64 patients/bras.

Trois populations d'analyses ont été définies :

- Population en intention de traiter modifié (« ITTm ») : patients randomisés ayant été traités par au moins une dose du traitement de l'étude (VYNDAQEL ou placebo) et ayant eu au moins une évaluation post-inclusion des scores NIS-LL et QOL-DN ou ayant arrêté l'étude pour cause d'une transplantation hépatique ou de décès ;
- Population « évaluable pour l'efficacité » : patients ayant eu une évaluation des scores NIS-LL et QOL-DN à 18 mois et ayant reçu au moins 80% des doses prévues du traitement de l'étude et ne présentant pas de violation majeure du protocole pouvant avoir eu un retentissement sur l'évaluation de l'efficacité.

6 La fonction des grosses fibres nerveuses (conduction nerveuse, seuil vibratoire et variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde) et des petites fibres nerveuses (sensibilité thermoalgique et variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde) ont été évalués par des scores composites.

7 Le statut nutritionnel a été évalué par l'indice de masse corporelle corrigé. Il est calculé en multipliant l'IMC par la concentration (en g/l) en albumine sérique pour corriger un éventuel œdème.

8 ET : écart type estimé par l'ANCOVA. L'ANCOVA est une technique statistique qui combine analyse de variance ANOVA (comparaison des moyennes entre des groupes) et analyse de régression (comparaisons des moyennes entre les groupes tenant compte de covariables).

- Population de tolérance : patients randomisés ayant été traités par au moins une dose de traitement de l'étude (VYNDAQEL ou placebo).

Les résultats ont été analysés dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm) en LOCF⁹ (pour imputer les données manquantes à 18 mois). Pour l'analyse du taux de répondeurs selon le score NIS-LL, les patients ayant arrêté le traitement pour cause de transplantation hépatique ou de décès ont été considérés comme « non-répondeurs ».

Des analyses complémentaires (pré-spécifiées) des critères principaux de jugement ont été réalisées notamment en considérant que la transplantation hépatique n'est pas un échec de traitement. En effet, la transplantation hépatique, en éliminant la principale source de production de protéine amyloïdogène permet de ralentir la progression systémique de la maladie notamment neurologique, cardiaque et rénale. Une analyse de sensibilité du score NIS-LL a été faite pour estimer la progression des patients s'ils n'avaient pas été transplantés.

Résultats

Cette étude s'est déroulée entre le 16 janvier 2007 et le 26 mai 2009 en Europe (Allemagne, Espagne, France, Royaume-Uni, Suède et Portugal), en Amérique du sud (Argentine, Brésil) et aux Etats-Unis. Au total, 128 patients ont été randomisés : 65 dans le groupe tafamidis et 63 dans le groupe placebo :

Tableau 1 : Répartition du nombre de patients selon les populations d'analyse

	tafamidis	placebo
Population de tolérance	65 (100)	63 (100)
Population ITTm	64 (98,5)	61 (96,8)
Population « évaluable pour l'efficacité »	45 (69,2)	42 (66,7)

L'écart entre les populations « évaluable pour l'efficacité » et ITTm s'explique essentiellement par la sortie de l'étude des patients ayant une transplantation hépatique (cf. annexe 1 : diagramme de flux des patients de l'étude Fx-005).

Caractéristiques de la population évaluée

Les caractéristiques démographiques (valeurs médianes et moyennes) des patients du groupe tafamidis et du groupe placebo ont été similaires. Concernant les caractéristiques de la maladie, à l'inclusion :

- la durée médiane des symptômes a été de 28 mois dans le groupe VYNDAQEL et de 21 mois dans le groupe placebo.
- la médiane des scores NIS-LL a été de 4 dans le groupe tafamidis et de 6 dans le groupe placebo.
- la médiane des scores de qualité de vie a été de 19 dans le groupe tafamidis et de 22 dans le groupe placebo.

⁹ Dans une analyse LOCF (Last Observation Carried Forward), la dernière observation de chaque participant est considérée comme le résultat, même si le moment de cette observation ne coïncide pas avec le moment prévu pour la mesure.

Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude Fx-005 (valeurs moyennes)

	tafamidis N=64	placebo N=61	p
Age (années)			
Moyenne (SD)	39,8 (12,7)	38,4 (12,9)	0,339
Intervalle	25 ; 74	22 ; 71	
Groupe d'âge, n(%)			
≤ 65 ans	59 (92,2)	58 (95,1)	0,510
> 65 ans	5 (7,8)	3 (4,9)	
Sexe, n(%)			
Femmes	32 (50)	35 (57,4)	0,410
IMC modifié lors de la phase d'éligibilité			
Moyenne (SD)	1004,6 (165,2)	1011,5 (212,9)	0,739
Intervalle	655,1 ; 1510,4	533,3 ; 1581,5	
Score NIS-LL à l'inclusion (0 à 88)			
Moyenne (SD)	8,4 (11,4)	11,4 (13,5)	0,089
Intervalle	0 ; 54	0 ; 57	
Score QOL-DN à l'inclusion (-2 à 138)			
Moyenne (SD)	27,3 (24,2)	30,8 (26,7)	0,401
Intervalle	-1 ; 110	0 ; 107	
Durée des symptômes (mois)			
Moyenne (SD)	47,0 (48,4)	34,7 (32,9)	0,319
Intervalle	3 ; 268	2 ; 133	

La majorité des patients (97,6%) avaient des troubles du système nerveux avec des antécédents de neuropathie à la fois périphérique et autonome (73,4% dans le groupe tafamidis vs. 82% dans le groupe placebo. Environ 20% des patients avaient seulement une neuropathie périphérique et une minorité (3,1% dans le groupe tafamidis et aucun dans le groupe placebo) seulement une neuropathie autonome. Parmi les autres atteintes, 70,4% avaient des troubles gastro-intestinaux, 34,4% des troubles musculo-squelettiques et systémiques ; 33,6% une atteinte rénale et des voies urinaires, 28,8% des troubles du métabolisme et de la nutrition.

Les antécédents médicaux des patients de l'étude ont été similaires entre les groupes de traitement et correspondent à ce que les patients ayant une TTR-FAP ont habituellement.

Critères principaux de jugement :

Score NIS-LL :

Dans la population ITTm, le taux de patients « répondeurs au traitement » à 18 mois n'a pas différé entre les deux groupes : 45% dans le groupe tafamidis versus 29,5% dans le groupe placebo, $p=0,0682$. Dans la population « évaluable pour l'efficacité », il a été plus élevé dans le groupe tafamidis (60%) que dans le groupe placebo (38,1%), $p=0,041$.

Analyses secondaire (population ITTm) :

Les patients de l'étude étaient susceptibles de recevoir une transplantation hépatique dès que possible. La réalisation d'une transplantation hépatique n'était donc pas un traitement de secours en cas d'échec : la considérer comme un échec au traitement est une approche statistique « conservative ». Une analyse de sensibilité a estimé la progression des patients s'ils n'avaient pas été transplantés : selon cette analyse, ces patients auraient eu un taux de réponse au traitement à 18 mois plus élevé (54,7%) que ceux du groupe placebo (36,1%), $p=0,0367$.

Qualité de vie mesurée par le test de Norfolk (score QOL-DN)

Dans la population ITTm, la qualité de vie mesurée par la variation du score QOL-DN à 18 mois n'a pas différé entre les deux groupes (2,0 dans le groupe tafamidis versus 7,2 dans le groupe placebo). Dans la population « évaluable pour l'efficacité », la qualité de vie s'est moins dégradée dans le groupe tafamidis (0,1) que dans le groupe placebo (8,9), p=0,045.

Tableau 3 : Résultats sur les deux co-critères principaux (Répondeurs au score NIS-L et modification du score TQOL), d'après le RCP de Vyndaqel.

Vyndaqel versus Placebo: NIS-LL et TQOL à 18 Mois (Etude Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Analyse de la population ITT prédéfinie	N=61	N=64
Répondeurs au score NIS-LL (% Patients)	29.5%	45.3%
Différence (Vyndaqel moins Placebo)	15.8%	
IC 95% de la différence (valeur p)	-0.9%, 32.5% (0.068)	
Modification du score TQOL par rapport à l'inclusion Moyennes (ES)	7.2 (2.36)	2.0 (2.31)
Différence des moyennes (ES)	-5.2 (3.31)	
IC 95% de la différence (valeur p)	-11.8, 1.3 (0.116)	
Analyse prédéfinie de l'efficacité : population évaluable	N=42	N=45
Répondeurs au score NIS-LL (% Patients)	38.1%	60.0%
Différence (Vyndaqel moins Placebo)	21.9%	
IC 95% de la différence (valeur p)	1.4%, 42.4% (0.041)	
Modification du score TQOL par rapport à l'inclusion Moyennes (ES)	8.9 (3.08)	0.1 (2.98)
Différence des moyennes (ES)	-8.8 (4.32)	
IC 95% de la différence (valeur p)	-17.4, -0.2 (0.045)	
Pour l'analyse prédéfinie ITT des répondeurs NIS-LL, les patients ayant arrêté l'étude avant la fin de la période de 18-mois du fait d'une transplantation hépatique ont été considérés comme non -répondeurs. L'analyse prédéfinie d'efficacité sur la population évaluable a utilisé les données des patients ayant terminé les 18 mois en conformité avec le protocole.		

Critères secondaires d'efficacité :

Les résultats d'ordre pharmacodynamique (de nature électrophysiologique) ne sont pas rapportés dans cet avis

Les résultats des principaux critères secondaires sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats sur les principaux critères secondaires

Population ITTm	Tafamidis N=64	Placebo N=61
Pourcentages de répondeurs mesurés par le score NIS-LL à différents temps	M6 : 60,9% M12 : 57,4% M18 : 45,3%	M6 : 54,1% M12 : 32,8% M18 : 29,5%
Variations moyennes du score NIS-LL par rapport à l'inclusion à différents temps	M6 : 1,26 M12 : 1,35 M18 : 2,81	M6 : 2,08 M12 : 4,72 M18 : 5,83
Variations moyennes des scores des sous-échelles du score NIS-LL par rapport à l'inclusion à M18	Force musculaire : 0,8 Sensations : 1,3 Réflexes : 0,5	Force musculaire : 3,4 Sensations : 1,6 Réflexes : 0,8
Variations moyennes du score TQOL par rapport à l'inclusion à différents temps	M6 : 1,2 M12 : 1,5 M18 : 2,7	M6 : 0,2 M12 : 4,5 M18 : 7,8
Variations moyennes de l'IMC modifié par rapport à l'inclusion à différents temps	M6 : +17,1 M12 : +19,4 M18 : +39,3	M6 : -30,5 M12 : -30,7 M18 : -33,8

- Pourcentages de répondeurs : l'analyse de la réponse au traitement selon le score NIS-LL au cours du temps suggère que les patients du groupe tafamidis ont eu un ralentissement plus important de la progression de la maladie entre l'inclusion et le 6^{ème} mois ainsi qu'entre l'inclusion et le 12^{ème} mois par rapport aux patients du groupe placebo mais cette différence n'a été statistiquement significative qu'à 12 mois.
- Variations moyennes du score NIS-LL : l'aggravation de la neuropathie mesurée par une augmentation relative du score NIS-LL au 12^{ème} et au 18^{ème} mois par rapport à l'inclusion a été moins importante dans le groupe tafamidis que dans le groupe placebo.
- Variations des sous-échelles du score NIS-LL entre l'inclusion et le 18^{ème} mois : La force musculaire a été mieux préservée chez les patients traités par tafamidis que chez ceux ayant reçu un placebo. La perte de l'activité réflexe et de la sensibilité a été similaire dans les deux groupes.
- Dès le 6^{ème} mois, l'IMC modifié des patients du groupe tafamidis a augmenté alors que celui des patients du groupe placebo a diminué.

Analyses en sous-groupes prévues a priori :

- Les analyses en sous-groupes des critères principaux de jugement (NIS-LL et QOL-DN) à 18 mois en fonction de l'âge (</≥ 65 ans), de l'âge de début des symptômes (</≥ 50 ans) et du sexe ont montré une similarité de l'efficacité clinique parmi les différents groupes testés.
- Les résultats d'une analyse complémentaire suggèrent que les patients du groupe tafamidis ont eu une meilleure évolution que ceux du groupe placebo indépendamment de leur statut de répondeur ou non ; les patients « non répondeurs » du groupe tafamidis ont eu une meilleure évolution de leurs scores NIS-LL, de qualité de vie et d'IMC modifié que les patients « non répondeurs » ayant reçu un placebo.

Etude d'extension ouverte Fx-006

Quatre-vingt-six (86) des 91 patients ayant terminé les 18 mois de traitement de l'étude Fx-005 ont ensuite reçu 20 mg/j de tafamidis pendant 12 mois supplémentaires. A noter que pour certains patients, il y a eu une interruption de la prise de tafamidis (patients inclus en Amérique du sud et au Portugal). Les patients ayant eu une transplantation hépatique ou ayant une atteinte hépatique (notamment si les valeurs des ASAT et/ou des ALAT étaient supérieures à 2 fois la valeur usuelle) et ceux recevant un AINS au moins 3 à 4 fois par mois, n'ont pas été concernés par cette phase d'extension.

Tableau 5 : nombre de patients selon la population d'analyse – étude ouverte Fx-006

	tafamidis N=45 n(%)	placebo N=41 n(%)	Ensemble des patients N=86 n(%)
Tolérance*	44 (97,8)	41 (100)	85 (98,8)
ITT	38 (84,4)	33 (80,5)	71 (82,6)
Evaluable pour l'efficacité	30 (66,7)	30 (73,2)	60 (69,8)
Arrêts de traitement	6 (13,3)	8 (19,5)	14 (16,3)
* Un patient a été inclus mais n'a pas reçu de traitement en raison d'une transplantation hépatique. Il n'a donc été inclus dans aucune des analyses de l'étude			

Résultats d'efficacité

L'objectif principal était de recueillir des données relatives aux effets indésirables du tafamidis. Compte tenu de la faible prévalence de la maladie, les résultats d'efficacité de la phase d'extension ne sont présentés qu'à titre informatif (cf. annexe 2).

Ces données suggèrent que l'effet du tafamidis se maintient jusqu'à 12 mois supplémentaires de traitement. Par ailleurs, le pourcentage de changement du score NIS-LL pendant les 12 mois de traitement a été similaire à celui observé chez les patients randomisés et traités par tafamidis pendant la période précédente de 18 mois en double aveugle.

3.2. Effets indésirables

3.2.1 Données provenant des études cliniques

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques ayant évalué l'efficacité de tafamidis, notamment les études Fx-005, Fx-006 et Fx1A-201.

Dans l'étude comparative (Fx-005), 65 patients ont été exposés au tafamidis et 63 à un placebo. A l'issue des 18 mois de traitement et dans le cadre de la phase d'extension (Fx-006), 44 patients ont continué leur traitement par tafamidis et 41 patients issus du groupe placebo ont reçu pour la première fois tafamidis. Dans l'étude Fx1A-201, 21 nouveaux patients ayant une mutation autre que la mutation V30M ont été exposés au tafamidis.

Au total, 127 patients ont reçu au moins une dose de tafamidis avec une exposition de 175 patients années.

Etude Fx-005 (étude pivot)

L'exposition moyenne au traitement a été similaire dans le groupe tafamidis et le groupe placebo (15,5 mois). Le nombre de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 60/65 (92,3%) dans le groupe tafamidis et de 61/63 (96,8%) dans le groupe placebo. Six (9,2%) patients du groupe tafamidis et 9 (14,3%) patients du groupe placebo ont eu un événement d'intensité « sévère ». Il y a eu un arrêt de traitement à cause d'un événement indésirable chez 4/65 patients ayant reçu le tafamidis et 3/63 patients ayant reçu le placebo.

Les événements indésirables ont été considérés comme liés au traitement chez 39 (60,0%) patients du groupe tafamidis et 43 (68,3%) patients du groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les infections urinaires (10,8% des patients dans le groupe tafamidis vs. aucun dans le groupe placebo), douleurs des extrémités (7,7% vs. 4,8%), céphalées (7,7% vs. 15,9%), diarrhée (9,2% vs. 11,1%), douleurs abdominales (7,7% vs. 3,2%), nausées (6,2% vs. 9,5%), vomissements (4,6% vs. 7,9%) et constipation (1,5% vs. 6,3%).

Parmi les événements indésirables, les infections vaginales ont été plus fréquentes dans le groupe tafamidis (18,2%) que dans le groupe placebo (8,1%) sans que les investigateurs n'aient identifié ces événements comme étant liés au traitement.

Une élévation des enzymes hépatiques (Gamma GT, ALAT et/ou ASAT) supérieure à 3 fois les valeurs usuelles normales a été observée chez 2 patients du groupe tafamidis et un patient du groupe placebo.

Etude Fx-006 (étude d'extension)

L'exposition moyenne totale (Fx-005 et Fx-006) au traitement a été environ de 31,0 mois chez les patients du groupe tafamidis-tafamidis (TT) et de 12,0 mois chez les patients du groupe placebo-tafamidis (PT).

Les événements indésirables ont été plus fréquemment observés chez les patients qui n'avaient pas reçu le tafamidis au cours de l'étude pivot : 37/44 patients (84,1%) dans le groupe TT et 40/41 patients (97,6%) dans le groupe PT. Une rhinopharyngite a été le seul événement plus fréquemment rapporté dans le groupe TT que dans le groupe PT (11,4% vs. 7,3%). Six patients du groupe TT et 4 patients du groupe PT ont eu un événement d'intensité « sévère ». Aucun arrêt de traitement dû à un événement indésirable n'a été observé dans cette étude.

Les événements indésirables ont été considérés comme liés au traitement chez 14 (31,8%) patients du groupe TT et 18 (43,9%) patients du groupe PT.

Six patients ont eu une augmentation des Gamma GT supérieures à 3 fois la valeur normale.

Etude Fx1A-201 (étude chez les patients ayant une mutation non V30M)

L'exposition moyenne au traitement a été de 11,2 mois. Dix-sept parmi les 21 (81%) patients ont rapporté un total de 137 événements indésirables, les plus fréquents étant : une chute (5/21), une diarrhée (5/21), des douleurs des extrémités (4/21), des vertiges, une dyspnée, des vomissements et une constipation (3/21 pour chacun). La plupart des événements ont été de sévérité légère à modérée.

Parmi les 21 patients, 8 (38%) ont présenté un événement indésirable considéré comme au moins possiblement lié au traitement : diarrhée, vomissements, névralgie et paresthésies (chaque événement rapporté deux fois).

Le nombre important de chute rapportée dans l'étude a été considéré comme probablement lié à l'âge élevé des patients (64,3 ans en médiane).

Selon le RCP

« Sur la base des données cliniques provenant de l'exposition de 127 patients atteints de polyneuropathie amyloïde à TTR traités par 20 mg de tafamidis une fois par jour pendant en moyenne 538 jours (variant de 15 à 994 jours), les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) et fréquents (≥ 100 et $< 1/10$) ont été :

 Infections :

 très fréquents : infections des voies urinaires,

 fréquents : infection vaginale

 Troubles gastro-intestinaux :

 très fréquents : diarrhée,

 fréquents : douleurs abdominales hautes.»

3.2.2 Données des ATU

VYNDAQEL a fait l'objet d'une ATU de cohorte débutée en septembre 2011, dans l'indication de l'AMM. Des ATU nominatives ont également été accordées également dans le traitement des polyneuropathies amyloïdes à transthyrétine de stade 2.

Actuellement 43 patients sont traités dans l'indication de l'AMM et 16 dans les polyneuropathies de stade 2. Les données d'efficacité et de tolérance sont en cours d'analyse.

3.3. Autres informations

Plan de gestion de risque

L'AMM de VYNDAQEL est conditionnée par un plan de gestion de risque afin de contrôler et minimiser trois types de risques :

- Risques importants identifiés : infections des voies urinaires, diarrhée, douleurs abdominales hautes, infections vaginales
- Risques importants potentiels : toxicité hépatique¹⁰, réactions d'hypersensibilité, toxicité sur la reproduction, modification de la fonction thyroïdienne, en particulier chez la femme enceinte
- Données manquantes importantes : sécurité et efficacité chez le sujet âgé, sécurité à long terme.

¹⁰ Une hépatotoxicité du tafamidis a été observée chez 3 espèces animales lors des études précliniques. Des élévations enzymatiques ont été rapportées chez des patients traités par tafamidis dans le cadre d'essais cliniques.

Le RCP précise que le titulaire de l'AMM doit s'assurer que tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire ou d'utiliser VYNDAQEL reçoivent notamment un feuillet qui doit contenir les messages clés suivants :

- La nécessité d'informer les patients sur les risques importants liés au traitement par VYNDAQEL et sur les précautions appropriées à prendre lors de l'utilisation du médicament, en particulier de veiller à éviter toute grossesse et à utiliser une contraception efficace.
- La nécessité d'indiquer aux patients qu'ils doivent contacter leur médecin en cas d'effets indésirables et aux médecins/pharmaciens de signaler tout effet indésirable potentiellement lié à VYNDAQEL en raison des connaissances limitées concernant sa tolérance clinique du fait de la rareté de l'amylose à transthyrétine.
- Les médecins sont encouragés à inclure leurs patients dans le registre international de l'Amylose à transthyrétine (THAOS).
- L'existence et la portée du programme TESPO (Programme de suivi des grossesses sous tafamidis) et les informations nécessaires pour rapporter la survenue d'une grossesse chez une femme traitée par VYNDAQEL.

Dans le cadre d'une étude ancillaire du registre THAOS, le titulaire de l'AMM doit évaluer, chez des patients non-V30M, les effets de VYNDAQEL sur la progression de la maladie et sa tolérance à long terme, comme détaillé dans le protocole accepté par le CHMP, et doit fournir une mise à jour annuelle des données collectées dans le cadre de la réévaluation annuelle.

Etude en cours

Une étude de phase III (Fx1A-303), non comparative, en cours, évalue l'efficacité et la tolérance du tafamidis chez les patients ayant terminé les études Fx-006 et Fx1A-201.

3.4. Conclusion

Le tafamidis (VYNDAQEL) a été évalué principalement dans une étude randomisée comparative versus placebo chez 128 patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine avec une mutation V30M et ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1. L'étude avait pour objectif principal de démontrer l'efficacité du tafamidis pour retarder la progression de la maladie (réponse au traitement selon le score de déficience neuropathique des membres inférieurs NIS-LL) et préserver la qualité de vie des patients (questionnaire de neuropathie diabétique, score de Norfolk).

Après 18 mois de traitement, le tafamidis n'a pas différencié du placebo sur les deux critères principaux : 45% de patients répondeurs (augmentation par rapport à l'inclusion du score NIS-LL <2 points) dans le groupe tafamidis versus 29,5% de patients répondeurs dans le groupe placebo. La variation moyenne (SD) du score QOL-DN de la qualité de vie par rapport à l'inclusion a été de 2,4 ±14,6 dans le groupe tafamidis et de 6,9 ± 22,9 dans le groupe placebo.

Une analyse complémentaire prévue au protocole ne considérant pas la transplantation hépatique comme un échec de traitement a montré qu'à 18 mois, 54,7% des patients étaient répondeurs dans le groupe tafamidis versus 36,1% dans le groupe placebo, $p = 0,0367$. Il en est de même dans la population « évaluable pour l'efficacité » c'est-à-dire excluant de l'analyse les patients transplantés (60% vs. 38,1% ; $p=0,041$). Les patients du groupe tafamidis semblent avoir eu un maintien de leur qualité de vie mesuré par le score QOL-DN alors que les patients sous placebo ont eu une détérioration de leur qualité de vie selon ce score.

Selon le RCP, « bien que les données disponibles soient limitées chez les patients à un stade 1 due à une mutation autre que V30M (21 patients), compte tenu du mécanisme d'action et les résultats sur la stabilisation de la transthyrétine », il est attendu que VYNDAQEL apporte un bénéfice aussi chez ces patients.

La démonstration de l'efficacité du tafamidis n'est donc pas apportée par l'analyse principale et la transposabilité de ces résultats se pose (âge, stade de la maladie, intérêt en cas d'autres mutations génétiques).

Néanmoins les analyses ne considérant pas la transplantation comme un échec au tafamidis suggèrent un ralentissement de la détérioration du déficit neurologique périphérique.

Effets indésirables

Du fait de la faible prévalence de la maladie, le nombre de patients ayant été exposés au tafamidis dans l'indication et aux posologies de l'AMM est faible (175 patients années). Les données de tolérance chez les patients ayant une mutation non V30M sont limitées à 21 patients.

Dans la seule étude comparative, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients atteints de neuropathie amyloïde familiale à transthyréline et traités par tafamidis ont été : les infections urinaires (10,8% des patients dans le groupe tafamidis vs. aucun dans le groupe placebo), les douleurs des extrémités (7,7% vs. 4,8%), les céphalées (7,7% vs. 15,9%), la diarrhée (9,2% vs. 11,1%), les douleurs abdominales (7,7% vs. 3,2%), les nausées (6,2% vs. 9,5%), les vomissements (4,6% vs. 7,9%) et la constipation (1,5% vs. 6,3%).

Des élévations d'enzymes hépatiques ont été rapportées chez des patients traités par tafamidis. Le risque potentiel de toxicité hépatique a été intégré dans le plan de gestion des risques.

Si les résultats cliniques préliminaires se confirment, l'intérêt du tafamidis (VYNDAQEL) pourrait être double :

- ralentir le déficit neurologique périphérique dans l'attente d'une transplantation hépatique chez des patients à un stade précoce (stade 1) d'une polyneuropathie symptomatique.
- représenter une option thérapeutique en cas de contre-indication à une transplantation hépatique, seul traitement étiologique actuel.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La polyneuropathie amyloïde familiale à transthyrétine (TTR) est une maladie rare, grave, invalidante et d'évolution fatale. L'évolution de la maladie est caractérisée par une dégradation progressive de la fonction nerveuse sensitive, motrice et autonome conduisant à des difficultés locomotrices après un délai moyen de 5 à 6 ans et à une incapacité totale, les patients étant grabataires, 10 ans après les premiers symptômes. La survie moyenne des patients serait de 8 à 11 ans. Le pronostic dépend aussi des complications cardiaques (troubles du rythme, insuffisance cardiaque).

Sur la base des données cliniques actuellement disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables du tafamidis est faible : l'efficacité du tafamidis pour ralentir le déficit neurologique périphérique, n'a pas été démontrée par l'analyse principale. Elle n'est uniquement documentée qu'à un stade précoce de la maladie en cas de mutation V30M. De plus, aucun effet sur les complications cardiaques n'a été établi. Le recul d'utilisation est limité pour pouvoir juger du profil de tolérance (notamment la fréquence et la sévérité des infections, le risque de toxicité hépatique).

Intérêt de santé publique

La polyneuropathie amyloïde familiale à transthyrétine, est une maladie grave, d'évolution fatale et source de handicap fonctionnel et de perte d'autonomie mais qui constitue un fardeau de santé publique faible eu égard au caractère orphelin de la pathologie.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan maladies rares).

Au vu des résultats des études disponibles et notamment compte tenu de l'insuffisance de données permettant de documenter l'impact de cette spécialité en termes de retardement du déficit neurologique périphérique dans l'attente d'une transplantation hépatique, il n'est pas attendu d'impact de la spécialité VYNDAQEL sur la morbi-mortalité et la qualité de vie de ces patients.

La transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique n'est pas assurée (caractéristiques des patients).

Il n'y a pas d'élément démontrant un éventuel impact de cette spécialité sur l'organisation du système de soins (transplantations hépatiques...)

La spécialité VYNDAQEL ne devrait donc pas être susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu pour VYNDAQEL un intérêt de santé publique dans cette indication.

VYNDAQEL est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1.

Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique prescrit pour ralentir le déficit neurologique périphérique.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse spécifique de la maladie et à visée curative. La transplantation hépatique reste le traitement de référence quand elle est possible, mais est cause d'une morbi-mortalité notable. Elle vise à stabiliser les manifestations neurologiques et les autres complications organiques, notamment cardiaques et rénales. Les atteintes oculaires ne semblent pas être influencées par la transplantation hépatique. Des traitements symptomatiques liés à la neuropathie sensitivomotrice et végétative sont aussi prescrits.

En conclusion, le service médical rendu par VYNDAQEL est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

VYNDAQEL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge des patients adultes ayant une amylose à transthyrétine (TTR) compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse. La Commission considère que VYNDAQEL peut, au stade précoce de la maladie, ralentir le déficit neurologique périphérique chez les patients ayant une polyneuropathie symptomatique. Cet effet apparaît néanmoins de taille modeste et reste à confirmer.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les neuropathies amyloïdes sont des maladies rares. La polyneuropathie amyloïde familiale, à transthyrétine (TTR- FAP), est une neuropathie dégénérative axonale caractérisée par des dysfonctionnements du système nerveux sensitif, moteur et autonome. Sa transmission est sur un mode autosomique dominant. La dissociation du tétramère de transthyrétine (TTR) en monomères est l'étape limitante dans la pathogénie de la polyneuropathie amyloïde à TTR. La formation des dépôts amyloïdes précède la survenue des symptômes cliniques de la TTR-FAP, le délai et la relation entre ces deux événements étant difficile à évaluer.

Le dysfonctionnement des tissus cibles est directement lié aux dépôts amyloïdes. L'atteinte préférentielle de certains organes comme les nerfs périphériques, le cœur ou encore le vitré reste mal comprise. Toutes les structures du système nerveux périphérique (racines, ganglions sensitifs et végétatifs, plexus, troncs nerveux) peuvent être le siège de dépôts.

Les relations entre les mutations spécifiques et les manifestations de la maladie sont complexes et encore mal connues. Le phénotype clinique des TTR-FAP comprend des caractéristiques comme l'âge d'apparition, la vitesse de progression de la maladie et les principaux symptômes, variables pour un génotype donné. La mutation V30M est la plus fréquente.

En présence d'antécédents familiaux, la mise en évidence d'une mutation pathogène par séquençage du gène permet le diagnostic chez les sujets ayant des symptômes évocateurs de TTR-FAP. Il reste toutefois recommandé d'obtenir une confirmation histologique du diagnostic si des thérapeutiques lourdes telles qu'une greffe hépatique sont envisagées.

En l'absence d'antécédents familiaux et du fait de sa rareté, le diagnostic de la maladie est difficile à poser. En l'absence de diabète, une polyneuropathie prédominant sur les petites fibres avec dysautonomie doit faire évoquer le diagnostic d'amylose. Le diagnostic fait appel à la clinique et aux explorations neurophysiologiques (EMG et exploration des petites fibres), à l'anatomopathologie et à la biologie moléculaire.

Trois stades de sévérité clinique peuvent être distingués :

- au stade 1 d'une durée moyenne de 4 à 5 ans, l'atteinte nerveuse périphérique essentiellement sensitive concerne les membres inférieurs, avec des sensations thermoalgiques (liées aux petites fibres) plus altérées que celles liées au toucher, aux vibrations (liées aux grosses fibres) ; l'atteinte motrice est légère et le patient est ambulatoire ; une dysautonomie peut être présente ;
- le stade 2 apparaît après un délai moyen de 5,6 ans avec une neuropathie sensitivomotrice responsable de difficultés progressives à la marche qui s'étend aux membres supérieurs : l'état du patient nécessite assistance et marche avec béquilles ou cannes ;
- au stade 3, le patient est grabataire après un délai moyen de 10,4 années d'évolution.

L'état nutritionnel du patient permet aussi d'évaluer la sévérité de la maladie dans la mesure où l'atteinte gastro-intestinale peut provoquer une malnutrition sévère.

En dehors des traitements visant à réduire les symptômes de la maladie (douleurs neurogènes, troubles urinaires, digestifs, impuissance, hypotension orthostatique), le

traitement de référence actuel est la transplantation hépatique. Elle vise à prévenir la formation de nouveaux dépôts amyloïdes en supprimant la principale source de TTR mutée, stoppe la progression de la neuropathie dans 70% des cas à long terme (avec un recul de 18 ans) et double la médiane de survie. En cas d'insuffisance rénale ou cardiaque sévère, une double greffe rein-foie ou cœur-foie peut se discuter¹¹.

Place du tafamidis (VYNDAQEL) dans la prise en charge

Le tafamidis (VYNDAQEL), administré par voie orale, peut être prescrit pour ralentir le déficit neurologique périphérique dans l'attente d'une transplantation hépatique chez des patients à un stade précoce (stade 1) d'une polyneuropathie symptomatique ou chez les patients ayant une contre-indication à une transplantation hépatique, seul traitement étiologique actuel.

4.4. Population cible

Les patients éligibles à un traitement par VYNDAQEL sont des patients adultes ayant une amylose à transthyrétine (TTR) et présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1.

Selon les données du registre THAOS¹², l'âge médian des patients français étaient de 56,1 ans, les hommes étant un peu plus âgés (âge médian de 59,1 ans) que les femmes (âge médian de 49,2 ans). L'âge médian d'apparition des 1ers symptômes était de 49,5 ans (homme=52,5 ans ; femme=43,5). La maladie était présente en moyenne depuis 6,6 ans (durée médiane= 5,3 ans) (homme=6,4 ans ; femme=4,5 ans). La répartition des différentes mutations, en nombre de patients, étaient la suivante : Val28Met : 1, Val30Met : 26, Ser50Arg : 1, Val71Ala : 2, Ser77Phe : 2, Ser77Tyr : 10, Ala91Ser : 1, Ile107Val : 2, Tyr116Ser : 2, autre mutation : 1, donnée manquante : 1). Le score médian de Norfolk était de 56,0 et le score médian total NIS-LL de 11,50 (46 patients). La durée moyenne de la maladie était de 5,2 ans (médiane : 3,2 ans) pour les 30 patients n'ayant pas été transplantés.

Compte tenu des variations géographiques, les données provenant de source internationale ne permettent pas d'appréhender la prévalence de la maladie en France. D'après les données du Centre de Référence Maladies Rares Neuropathies Amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares (CRMRRNERf), plus de 300 cas de neuropathie amyloïde familiale ont été déclarés en France.

Données de la base de données PMSI : 154 patients ont été identifiés en 2010 (53,9% d'hommes et 46,1% de femmes). Ils avaient un âge moyen 54,9 ans (médiane= 56 ans, min= 15 ans, max= 85 ans) ; ces 154 patients ont effectué 300 séjours hospitaliers en 2010, témoignant probablement d'un suivi régulier de ces patients à l'hôpital). Parmi eux, 25 patients étaient transplantés hépatique.

Données des ATU : le tafamidis méglumine est disponible en France depuis décembre 2009 dans le cadre d'ATU nominatives : 69 patients ont déjà été traités depuis cette date. L'Afssaps a octroyé une ATU de cohorte au VYNDAQEL dans l'indication « traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour ralentir la progression de la neuropathie » le 2 août 2011 : 43 patients sont traités dans ce cadre et 16 patients sont toujours sous ATU nominative.

11 Adams D et al. Traitement des neuropathies amyloïdes héréditaires. Presse Médicale 2012,doi :10.1016/j.lpm.2011.11.27

12 Au 23 septembre 2011, 569 patients (297 hommes et 272 femmes) dont 49 patients en France (28 hommes et 21 femmes) étaient suivis.

Sur ces bases, la population des patients adultes atteints de FAP-TTR, quelle que soit la mutation, et pouvant recevoir VYNDAQEL dans le traitement de l'amylose à transthyrétine chez des patients ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique) est estimée au maximum à 200 patients (prévalence).

Selon avis d'expert, les patients à un stade 1 de la maladie sont estimés, en France, à environ 100 patients. L'incidence serait de l'ordre d'une cinquantaine de patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

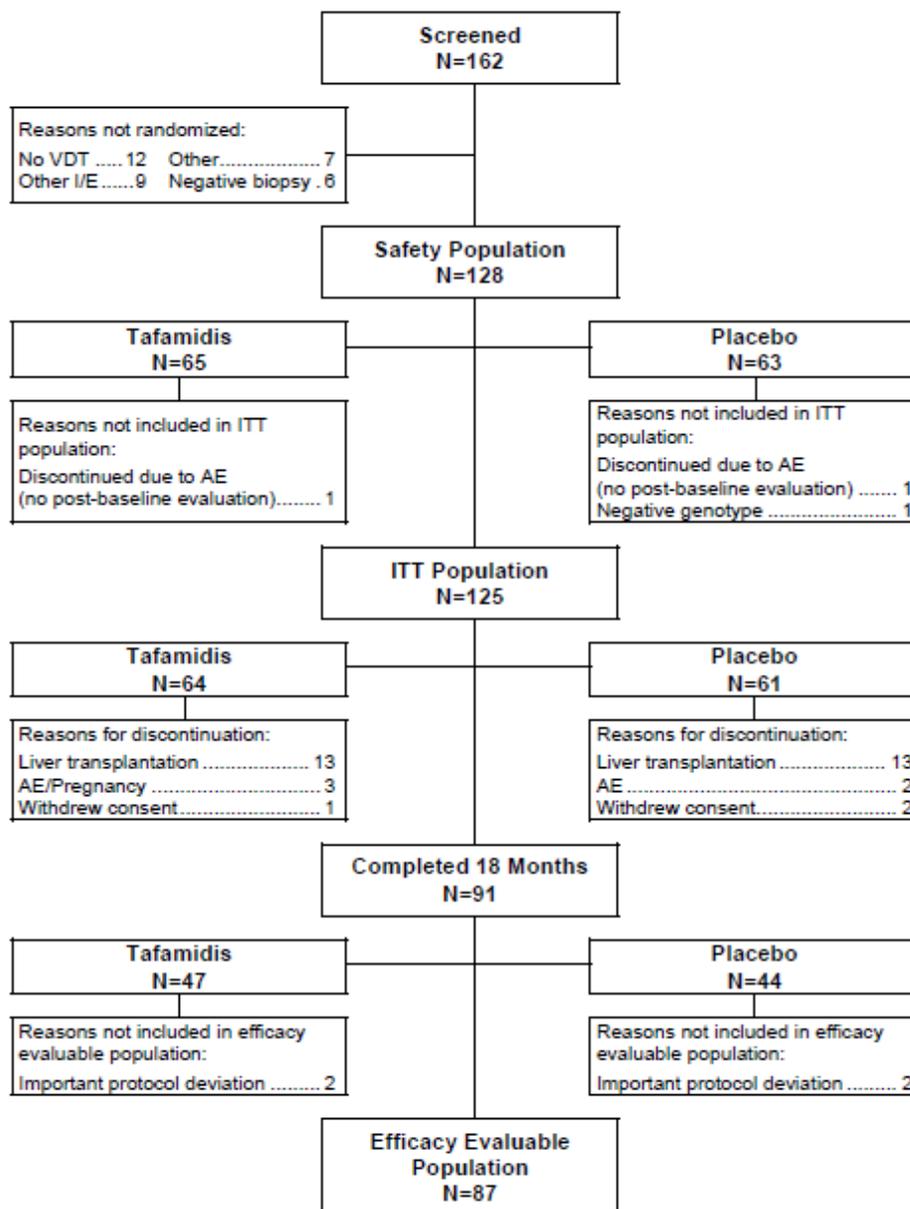
Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics dans l'indication « traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique » et à la posologie de l'AMM.

La Commission souhaite être tenue informée des résultats de la réévaluation annuelle de VYNDAQEL par l'EMA, notamment en termes de tolérance hépatique et en termes d'efficacité dans la population des patients non V30M.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100 % (patients en ALD).

Figure 2. Patient Disposition and Analysis Populations (Study Fx-005)



VDT=vibration detection threshold; I/E = inclusion/exclusion criteria; AE = adverse event.

SUSTAINABILITY OF THE TREATMENT EFFECT

Endpoint	Rate of Change in U/month (SEM)				
	Tafamidis-Tafamidis (N=38)				Placebo (N=61)
	Fx-006 (12 months)	Fx-005 (18 months)	p-value ¹	Fx-005/006 (30 months)	Fx-005 (18 months) ²
NIS-LL	0.11 (0.07)	0.08 (0.06)	0.6000	0.10 (0.04)	0.34 (0.05)
Norfolk QOL-DN (TQOL)	0.25 (0.20)	-0.03 (0.15)	0.1632	0.04 (0.07)	0.46 (0.15)
Σ7 NTs nds	0.05 (0.05)	0.06 (0.03)	0.9298	0.06 (0.02)	0.18 (0.03)
Σ3 NTSF nds	0.05 (0.02)	0.03 (0.02)	0.3348	0.03 (0.01)	0.09 (0.02)
mBMI	-2.00 (1.04)	1.85 (0.73)	0.0006	0.37 (0.44)	-1.62 (0.62)

¹ P-values (comparing the rate of change for the tafamidis-tafamidis group in Study Fx-006 to the rate of change in Study Fx-005) based on a mixed model ANOVA. The dependent variable was the measurement at each visit. The independent variables were the study-by-treatment interaction and the time-by-study-by-treatment interaction. The intercept and time variables were modeled as random effects. The test of treatment effect was based on the time-by-study-by-treatment interaction.

² ITT patients treated with placebo in Study Fx-005.

SUPERIORITY OF THE TREATMENT EFFECT

Endpoint	Rate of Change in U/month (SEM)			
	Placebo-Tafamidis (N=33)			Tafamidis (N=64)
	Fx-006 (12 months)	Fx-005 (18 months)	p-value ¹	Fx-005 (18 months) ²
NIS-LL	0.16 (0.08)	0.34 (0.06)	0.0103	0.16 (0.05)
Norfolk QOL-DN (TQOL)	-0.16 (0.21)	0.61 (0.16)	0.0003	0.12 (0.15)
Σ7 NTs nds	0.11 (0.05)	0.18 (0.04)	0.2133	0.09 (0.03)
Σ3 NTSF nds	0.04 (0.03)	0.09 (0.02)	0.0551	0.02 (□.02)
mBMI	5.19 (1.13)	-1.77 (0.78)	<0.0001	2.05 (0.61)

¹ P-values (comparing the rate of change in the placebo-tafamidis group in Study Fx-006 to the rate of change in Study Fx-005) based on a mixed model ANOVA. The dependent variable was the measurement at each visit. The independent variables were the study-by-treatment interaction and the time-by-study-by-treatment interaction. The intercept and time variables were modeled as random effects. The test of treatment effect was based on the time-by-study-by-treatment interaction.

² ITT patients treated with tafamidis in Study Fx-005.